

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 47/10, 47/26, 47/44</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 93/00929</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 21 janvier 1993 (21.01.93)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR92/00625 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 3 juillet 1992 (03.07.92) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 91/08527 8 juillet 1991 (08.07.91) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> BASTART, Jean-Pierre [FR/FR]; 12, rue des Bergères, F-77150 Lesigny (FR). DUPECHEZ, Thierry [FR/FR]; 2, avenue Paul-Doumer, F-91360 Villemoisson-sur-Orge (FR). FABRE, Jean-Louis [FR/FR]; 9, rue Fagon, F-75013 Paris (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Anthony Cédex (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> CA, FI, JP, NO, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> NOVEL COMPOSITIONS BASED ON TAXANE CLASS DERIVATIVES <b>(54) Titre:</b> NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE LA CLASSE DES TAXANES <b>(57) Abstract</b> Novel compositions based on taxane class derivatives and consisting of solutions thereof in a solvent mixture which consists of ethanol and polysorbate. Said solutions are used to prepare perfusions. <b>(57) Abrégé</b> La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de dérivés de la classe des taxanes constituées de solutions de ces dérivés dans un mélange de solvant composé d'éthanol et de polysorbate. Ces solutions sont utilisées pour préparer des perfusions.		

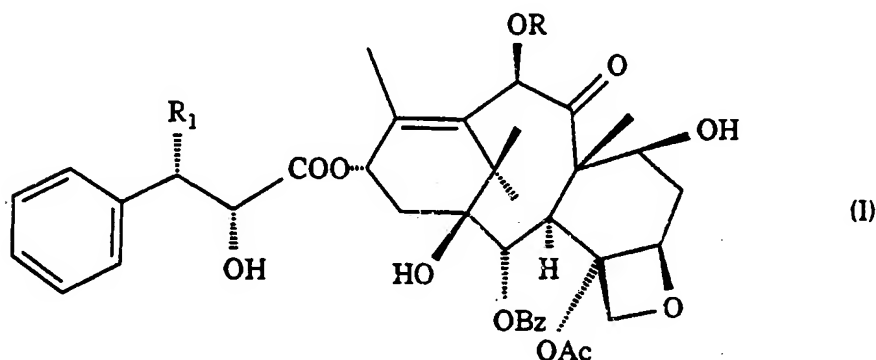
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MI.	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brsil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE LA  
CLASSE DES TAXANES

La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une activité antitumorale et antileucémique. Elle  
5 concerne plus particulièrement une nouvelle forme injectable contenant des produits de la famille des taxanes tels que notamment le taxol ou un de ses analogues ou dérivés de formule générale suivante:



Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical  
10 acétyl, le symbole  $R_1$  radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoyloxyamino. On préfère parmi l'ensemble de ces dérivés les deux dérivés pour lesquels R représente un groupe acétyl et  $R_1$  un groupe benzoyloxyamino ou celui pour lequel R représente un atome d'hydrogène et  $R_1$  un radical tertio butoxycarbonylamino.

Le premier de ces deux composés est plus connu sous la dénomination de  
15 taxol, le deuxième est connu sous la dénomination de Taxotère.

Ces produits présentent in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de les étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

Malheureusement ces produits présentent une solubilité dans l'eau  
20 tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le meilleur solvant qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I).

A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1er Août 1990, on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/ml de taxol dans un mélange solvant composé de:

- 5                   - 50 % en volume d'éthanol
- 50 % en volume de Crémophor EL.

Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point chimique, les auteurs de cet article disent  
10 qu'il faut limiter la concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations d'environ 0,03 à 0,6 mg/ml (voir publication précédente page 1251 colonne 1, troisième paragraphe).

Or il est souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisantes de principe actif, pour cela les cliniciens désirent injecter des concentrations en principe actif  
15 comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, au delà de ces doses apparaissent des phénomènes de chocs anaphylactiques difficiles à maîtriser dus pour l'essentiel au Cremophor (voir la publication de Rowinsky page 1250 deuxième colonne dernier paragraphe).

Toujours selon cette publication, pour obtenir de telles concentrations  
20 (entre 0,3 et 1mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ 8 g pour 100 ml de soluté. Le traitement demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible l'injection de  
25 fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

Il a été découvert par la mise en oeuvre des formes pharmaceutiques de la présente invention que l'on pouvait supprimer le Crémophor et diminuer fortement les concentrations en éthanol.

30                   Pour cela on prépare une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible des

principes actifs de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous la dénomination Tween.

La solution mère est préparée par dissolution du principe actif dans l'éthanol puis addition progressive de l'agent tensioactif. On peut ainsi préparer des solutions contenant 10 à 100 mg/ml de principe actif dans un mélange contenant environ 50 % d'agent tensioactif.

L'objet de la présente invention est le suivant: le Crémophor décrit dans la publication du Journal of National Cancer Institute a été remplacé par un polysorbate. En effet, lorsque l'on utilise un soluté injectable contenant de l'éthanol et comme agent tensioactif le polysorbate 80 à la place du Crémophor, au niveau clinique, il est apparu que les réactions anaphylactiques étaient fortement diminuées par rapport à l'utilisation du même soluté préparé avec le Crémophor. En plus de cet avantage considérable, il est apparu de façon tout à fait étonnante que dans les flacons de solution mère, la concentration en principe actif peut atteindre 15 mg/ml. Le liquide de perfusion après dilution de ces flacons contient une quantité d'éthanol comme une quantité de tensioactif diminuée par un peu plus de deux.

Les perfusions préparées à partir des solutions mères précédentes et contenant une concentration en principe actif de, par exemple, 1 mg/ml, ce qui est une préférence, contiennent moins de 50 ml/l d'agent tensioactif et d'éthanol, ce qui représente une diminution d'environ 40 % par rapport aux perfusions de l'art antérieur.

Ces perfusions sont stables d'un point de vue physique, c'est à dire qu'on ne voit apparaître aucun phénomène de précipitation avant environ 8 heures.

Les perfusions de taxol ou de Taxotère sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter. On n'observe pas avec ces solutions les phénomènes de chocs anaphylactiques que l'on observait avec les solutions de l'art antérieur.

L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants

qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

### EXEMPLES SELON L'INVENTION

#### **EXEMPLE 1**

On dissout 0,450 g de Taxotère dans 15 ml d'éthanol. On complète avec le  
5 polysorbate 80 jusqu'à 30 ml pour obtenir une solution contenant 15 mg/ml de  
Taxotère. La stabilité physicochimique de cette solution est satisfaisante.

Cette solution après mélange avec une solution de glucose à 5 % de façon à  
obtenir une concentration finale de 1 mg/ml contient environ 33 ml/l de polysorbate  
80 et 33 ml/l d'éthanol.

10 La perfusion est stable pendant plus de 21 heures. On entend par stabilité  
physique le fait de ne voir aucun phénomène de précipitation pendant cette période.

#### **EXEMPLE 2**

On reproduit le même exemple avec une concentration initiale de 10 mg/ml  
de Taxotère les résultats sont indiqués dans le tableau 1.

#### 15 EXEMPLE COMPARATIF SELON L'ART ANTERIEUR

On dissout 0,180 g de taxol dans 15 ml d'éthanol. On complète avec du  
Crémophor pour obtenir 30 ml d'une solution qui contient 6 mg/ml de taxol.

Cette solution est diluée dans le même soluté de perfusion que  
précédemment à raison de 1 mg/ml, le soluté de perfusion contient 87,7 ml/l de  
20 Cremophor et 87,7 ml/l d'éthanol.

La solution de perfusion est stable pendant plus de 21 heures.

#### **EXEMPLE SELON L'INVENTION AVEC LE TAXOL**

On reproduit le même exemple que l'exemple selon l'art antérieur en  
remplaçant le cremophor par le polysorbate 80. Les résultats de stabilité sont indiqués  
25 dans le tableau 1.

**EXEMPLE 3**

On dissout 65 g de Taxotère dans 2083 ml d'éthanol. On ajuste à 4147 ml par addition de 2083 ml de polysorbate 80. On homogénéise par agitation mécanique. On filtre sur un filtre de dimension de pores 0,2  $\mu$ m. On obtient une solution à environ  
5 15 mg/ml de Taxotère.

Cette solution après dilution à une teneur en Taxotère de 1 mg/ml dans une poche de perfusion contenant du dentrose à 5 % est stable au moins 96 heures.

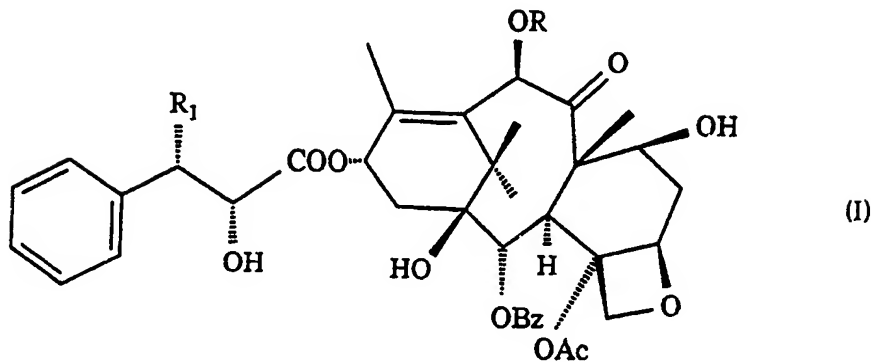
TABLEAU 1 SELON LE PREMIER OBJET DE L'INVENTION

produit	Solvant	Solution mère concentration	principe actif dans la perfusion	Tensioactif dans la perfusion	Ethanol dans la perfusion	Stabilité
taxol	EtOH/Crem	6 mg/ml	1 mg/ml	87,7 ml/l	87,7 ml/l	>21H
taxol	EtOH/Poly	6 mg/ml	1 mg/ml	83,3 ml/l	83,3 ml/l	>21H
Taxotère	EtOH/Poly	15 mg/ml	1 mg/ml	33,3 ml/l	33,3 ml/l	>21H
Taxotère	EtOH/Poly	10 mg/ml	1 mg/ml	50 ml/l	50 ml/l	>21H



REVENDICATIONS

-1- Nouvelles compositions à base d'un dérivé de formule (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole  $R_1$  représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzyloxycarbonylamino en solution dans un mélange d'éthanol de polysorbate.

-2- Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente un groupe hydrogène et  $R_1$  un radical tertibutoxycarbonylamino.

-3- Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente un groupe acétyle et  $R_1$  représente un radical benzyloxycarbonylamino.

-4- Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent entre 6 et 15 mg/ml de composé de formule (I).

-5- Perfusion caractérisée en ce qu'elle contient environ 1 mg/ml ou moins de composé de formule (I) et qu'elle contient moins de 35 ml/l d'éthanol et moins de 35 ml/l d'agent tensioactif.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PDT/FR 92/00625

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K47/10 A61K47/26 A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Journal of the National Cancer Institute, Vol.82, No.15 1 August 1990, E.K. ROWINSKY et al. : "TAXOL : a novel investigational antimicrotubule agent", pages 1247-1259, see page 1251, left-hand column : "Pharmaceutical data" (cited in the application)	1-5
Y	EP, A, 0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988, see claims 1,4; page 8, lines 1-16; page 8, example	1-5
Y	STN International Information Services, Base de Donnees: Chemical Abstracts, Vol.106, No.22, 1987 (Columbus, Ohio, US), B.D. TARR et al. : "A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs", see abstract No. 182581c, & J. PARENTER. SCI. TECHNOL., 41(1), 31-3, 1987, see abstract	1-5
	-/--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 1992 (21.09.92).

Date of mailing of the international search report

20 October 1992 (20.10.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR92 92/00625

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 118 316 (LIPID SPECIALITIES) 12 September 1984 see claims 1, 19, 21 ; page 14, example 10 -----	1-5

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

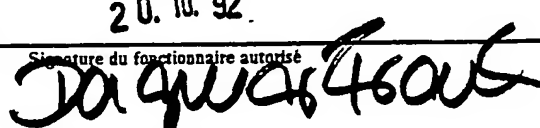
FR 9200625  
SA 62246

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 06/10/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
EP-A- 0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-A- 59204198	19-11-84
		US-A- 4507217	26-03-85

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internati. n° No PCT/FR 92/00625

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.CI.5                      A 61 K 47/10                      A 61 K 47/26                      A 61 K 47/44		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.CI.5	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
Y	Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, no. 15, 1 août 1990, E.K. ROWINSKY et al.: "Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent", pages 1247-1259, voir page 1251, colonne de gauche: "Pharmaceutical data" (citée dans la demande) ---	1-5
Y	EP,A,0253738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 janvier 1988, voir revendications 1,4; page 8, lignes 1-16; page 8, exemple ---	1-5
Y	STN International Information Services, Base de Données: Chemical Abstracts, vol. 106, no. 22, 1987, (Columbus, Ohio, US), B.D. TARR et al.: "A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs", voir abrégé no. 182581c, & J. PARENTER. SCI. TECHNOL., 41(1), 31-3, 1987, voir abrégé --- -/-	1-5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
21-09-1992		20. 10. 92.
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
A	EP,A,0118316 (LIPID SEPCIALITIES) 12 septembre 1984, voir revendications 1,19,21; page 14, exemple 10 -----	1-5

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200625  
SA 62246

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06/10/92  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0253738	20-01-88	FR-A- 2601675	22-01-88
		AU-B- 591309	30-11-89
		AU-A- 7567787	21-01-88
		CA-A- 1278304	27-12-90
		JP-A- 63030479	09-02-88
		US-A- 4814470	21-03-89
-----			
EP-A- 0118316	12-09-84	US-A- 4534899	13-08-85
		CA-A- 1240692	16-08-88
		DE-A- 3474667	24-11-88
		JP-A- 59204198	19-11-84
		US-A- 4507217	26-03-85
-----			

EPO FORM P4472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82